

Rec'd PCT/PTO 25 JAN 2005  
PCT/EP 03/07975



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

REC'D 05 SEP 2003

WIPO PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02405669.9

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 02405669.9  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 31.07.02  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.  
Klybeckstrasse 141  
4057 Basel  
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Triazin-Derivate als mikrobizide Wirksubstanzen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

G07D401/00

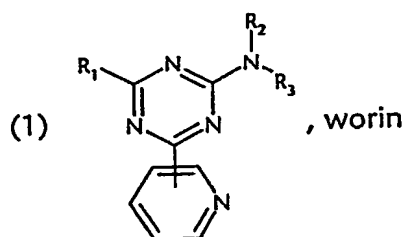
Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR

Triazin-Derivate als mikrobizide Wirksubstanzen

Die vorliegende Erfindung betrifft ausgewählte 2-Alkyl-4-amino-6-pyridyl-1,3,5-triazin-Derivate, die Herstellung dieser Verbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen, als antimikrobielle Wirksubstanz gegen gram-positive und gramnegative Bakterien, Hefen und Pilze sowie zur Konservierung von Kosmetika, Haushaltsprodukten, Textilien, Kunststoffen und zur Verwendung in Desinfektionsmitteln.

Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der Formel



$R_1$   $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl; oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;

$R_2$  Wasserstoff;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl; oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl; und

$R_3$  Wasserstoff;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylcarbonyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylcarbonyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkylcarbonyl; oder Phenylcarbonyl;

bedeuten.

$C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Hexyl, 2-Ethylhexyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl oder Eicosyl.

$C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl und insbesondere Cyclohexyl. Diese Reste können substituiert sein, z.B. durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene  $C_1$ - $C_4$ -Alkylreste, insbesondere durch Methyl, und/oder durch Hydroxy. Sind Cycloalkylreste durch einen oder mehrere Substituenten substituiert, so sind sie bevorzugt durch einen, zwei oder vier, insbesondere durch einen oder zwei, gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert.

Vorzugsweise betrifft es Verbindungen der Formel (1), worin

$R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

$R_2$  Wasserstoff; und

$R_3$   $C_6$ - $C_{20}$ -Alkyl  $C_2$ - $C_6$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkylcarbonyl;

bedeuten.

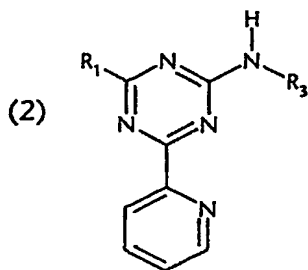
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), worin

$R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl;

$R_2$  Wasserstoff; und

$R_3$   $C_2$ - $C_6$ -Alkyl;  $C_1$ - $C_{12}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_{12}$ -Perfluoralkylcarbonyl;  
bedeuten.

Ganz besonders bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen entsprechen den Formeln

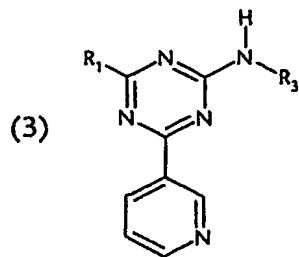


worin

$R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl; insbesondere Methyl; und

$R_3$   $C_6$ - $C_{20}$ -Alkyl  $C_2$ - $C_6$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkylcarbonyl;

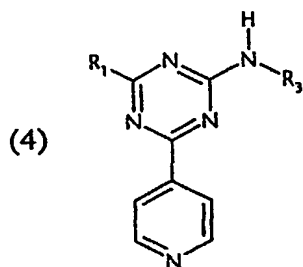
bedeuten, bzw. Verbindungen der Formel



worin

$R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl; insbesondere Methyl; und

$R_3$   $C_6$ - $C_{20}$ -Alkyl  $C_2$ - $C_6$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkylcarbonyl;  
 bedeuten, bzw. Verbindungen der Formel



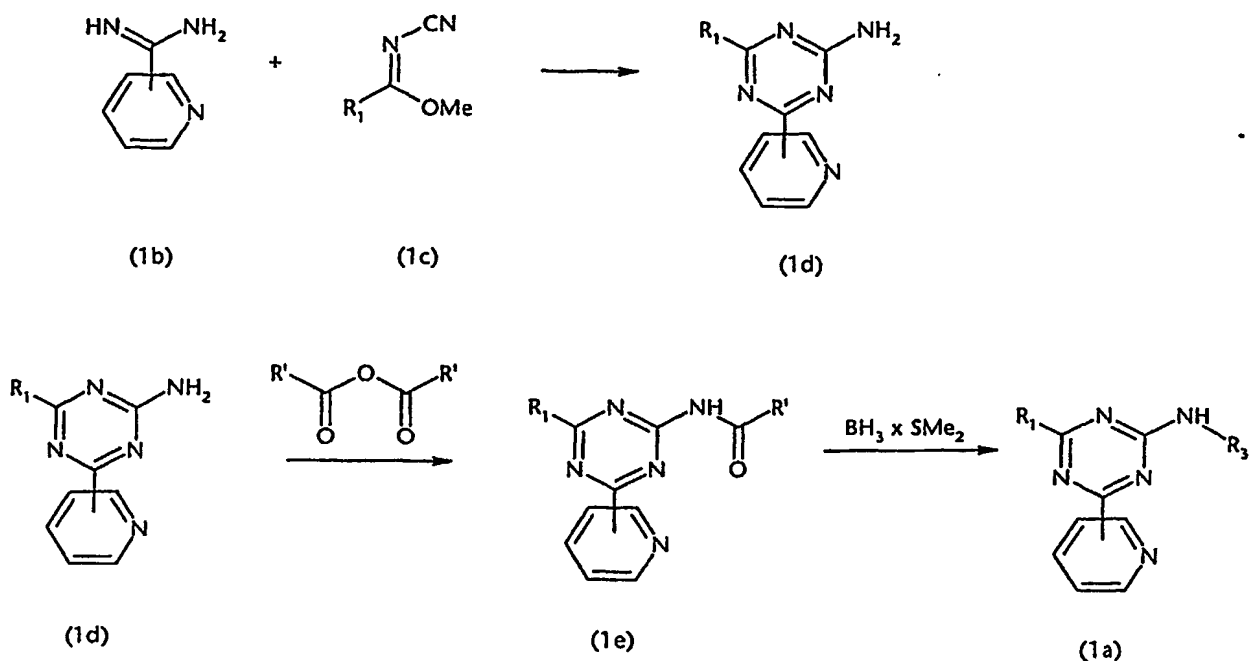
worin

$R_1$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl; insbesondere tert. Butyl; und  
 $R_3$   $C_6$ - $C_{20}$ -Alkyl;  $C_2$ - $C_6$ -Alkyl;  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_{20}$ -Perfluoralkylcarbonyl;  
 bedeuten.

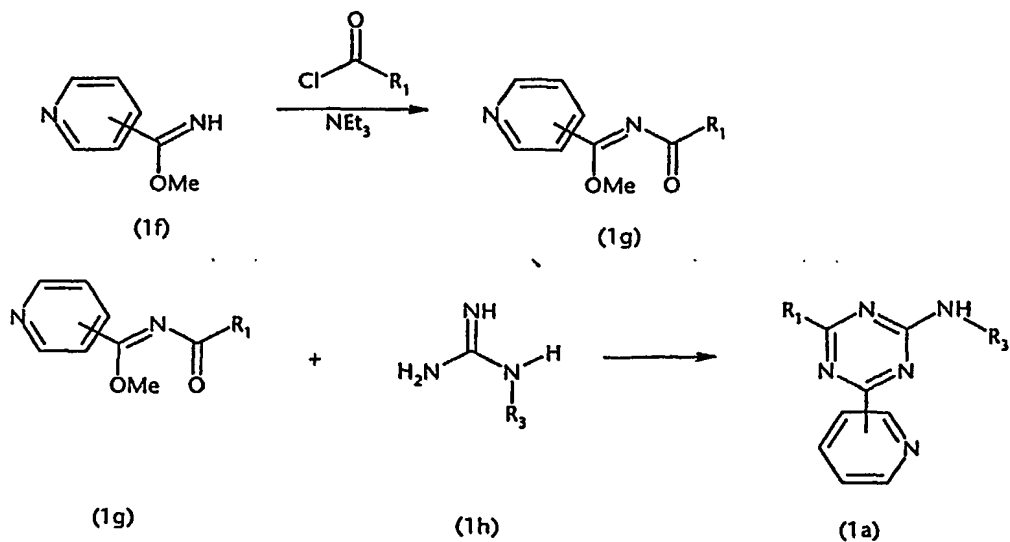
Die Herstellung der erfindungsgemässen Triazin-Derivate erfolgt nach an sich bekannten Verfahren und ist in Abhängigkeit von der Grundstruktur gegebenenfalls nach mehreren der im folgenden beschriebenen Methoden möglich.

Die Darstellung der Triazine der allgemeinen Formel (1) mit  $R_1$  = Methyl erfolgt bevorzugt nach folgendem Schema: Hierzu werden zunächst aus der Literatur bekannte Pyridylamidine (z.B. aus Medwid, J.Med.Chem., 1990 (33), 1230), gegebenenfalls in Form ihrer Salze, mit nach Literaturangaben hergestelltem Z.B. WO/0014056) oder käuflich erhältlichem Cyanoimidat, vorzugsweise Cyano-methyl-imidat der Formel (1c) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Methanol, zum Amino-methyl-triazin der Formel (1d) umgesetzt. Dieses wird anschließend nach literaturbekannten Verfahren (z.B. Beckwith, The Chemistry of Amides, Wiley, 1970(86)), mit Carbonsäuren oder deren Derivaten, bevorzugt Carbonsäureanhydriden, zu den N-Acyl-amino-triazinen der Formel (1e) acyliert, die im Anschluss mit Reduktionsmitteln wie z.B. Wasserstoff, einfachen oder komplexen Metallhydriden, Übergangsmetallen oder deren Salzen, bevorzugt aber mit Borwasserstoff, zu den N-Alkyl-amino-triazinen der Formel (1a) reduziert werden.

Der Reaktionsablauf lässt sich durch nachfolgendes Schema darstellen:



In einem weiteren Verfahren können 2-Alkyl-triazine durch Kondensation von N-acylierten Iminoestern mit substituierten Guanidinen hergestellt werden. Hierzu werden nach Literaturangaben hergestellte oder käuflich erhältliche Pyridyliminoester der Formel (1f) nach herkömmlichen Methoden acyliert und die resultierenden N-Acyl-iminoester der Formel (1g) mit einfach oder zweifach substituierten Guanidinen oder deren Salzen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise i-Propanol oder tert.-Butanol zu den Pyridyl-triazinen der Formel (1a) umgesetzt:



Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen 2-Alkyl-4-amino-6-pyridyl-1,3,5-triazin-Derivate bilden einen weiteren Erfindungsgegenstand.

Die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie der allgemeinen und antimikrobiellen Behandlung der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

Sie sind daher geeignet als antimikrobielle Wirksubstanzen und Konservierungsmittel in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren), Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchten Reinigungstüchern, Ölen oder Pudern.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel enthält 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben dem Triazin-Derivat der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestriermittel, Farbstoffe, Parfümöle, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emmollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessernde Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Erfindungsgemässe kosmetische Formulierungen werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

- Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten,
- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;
- Hautpflegemittel, wie z.B. Hautemulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;
- ... Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhautentferner;
- Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;
- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;
- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;
- Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;
- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;



- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder -stifte;
- Deodorantien, wie Deosprays, Pumpsprays, Deogele, -stifte oder -roller;
- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;
- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;
- Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;
- Rasiermittel, wie z.B. Rasierseife, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gele, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershaves-Lotionen;
- Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;
- Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasserkonzentrate, Anti-Plaques-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;
- Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermittel, Haarpflegemittel, wie z.B. Vorbehandlungsmittel, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heißwelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbreie oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.

Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)

0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,

1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure

ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),  
12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,  
4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,  
3,0 Gew.-% NaCl und  
Wasser ad 100%.

Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),  
60 Gew.-% Ethanol,  
0,3 Gew.-% Parfümöl, und  
Wasser ad 100 %.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet eine orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

10 Gew.-% Sorbitol,  
10 Gew.-% Glycerin,  
15 Gew.-% Ethanol,  
15 Gew.-% Propylenglykol,  
0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,  
0,25 Gew.-% Natriummethylcocyltaurat,  
0,25 Gew.-% Polyoxypropylen/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,  
0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,  
0,1 bis 0,5 Gew.-% einer Verbindung der Formel (1), und  
48,6 Gew.-% Wasser.

Die erfindungsgemäße orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

Weiterhin kann die erfindungsgemässe orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten, die Fluoridionen freisetzen, die gegen die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorganische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder organische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride, die unter dem Handelsnamen Olafluor bekannt sind.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) für die Behandlung, insbesondere Konservierung von textilen Fasermaterialien. Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugte geeignete textile Fasermaterialien sind aus Baumwolle.

Die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) eignen sich auch zur Behandlung, insbesondere zur antimikrobiellen Ausrüstung oder Konservierung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex etc.. Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fussbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge; Schwämme, Badezimmermatten), Latex, Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B. Verbandsmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

Auch Papier, wie z.B. Hygienepapiere können mit den erfindungsgemässen Triazin-Derivaten der Formel (1) antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin können Nonwovens, wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen, Tücher für den Hygiene- und Haushaltsbereich erfindungsgemäss antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin finden die Triazin-Derivate der Formel (1) Verwendung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülern.

Die Triazin-Derivate der Formel (1) können insbesondere auch in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen eingesetzt werden.

Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 %	der Verbindung der Formel (1)
3,0 %	Octylalkohol 4EO
1,3 %	Fettalkohol C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub> -Polyglucosid
3,0 %	Isopropanol
ad 100 %	Wasser.

Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Konservierung und antimikrobielle Ausrüstung von technischen Produkten sowie der Einsatz als Biozid in technischen Prozessen möglich, wie z.B. bei der Papierbehandlung, insbesondere in Papierbehandlungsflotten, Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

Die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) eignen sich auch zur antimikrobiellen Holzbehandlung sowie zur antimikrobiellen Behandlung, Konservierung und Ausrüstung von Leder.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) zum Schutz von kosmetischen Produkten und Haushaltsprodukten vor mikrobieller Verderbnis.

Darüberhinaus sind die erfindungsgemässen Triazin-Derivate der Formel (1) über ihre allgemein antimikrobielle Wirkung hinaus in der Lage, in Biofilme auf belebten und unbelebten Oberflächen zu penetrieren, die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen und den weiteren Aufbau des Biofilms gegebenenfalls zu verhindern, diesen abzulösen und/oder die den Biofilm bildenden Mikroorganismen in der biologischen Matrix in ihrem weiteren Wachstum zu hemmen oder abzutöten.

Als Biofilme bezeichnet man ganz allgemein auf belebten und unbelebten Oberflächen haftende Aggregate von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen, vorzugsweise Bakterien, in Verbindung mit deren Stoffwechselprodukten in Form von extrazellulären polymeren Substanzen (EPS-Matrix), z.B. Polysacchariden. Die Wirksamkeit von antimikrobiellen Wirkstoffen, die normalerweise ausgeprägte wachstumshemmende oder abtötende Wirkung ge-

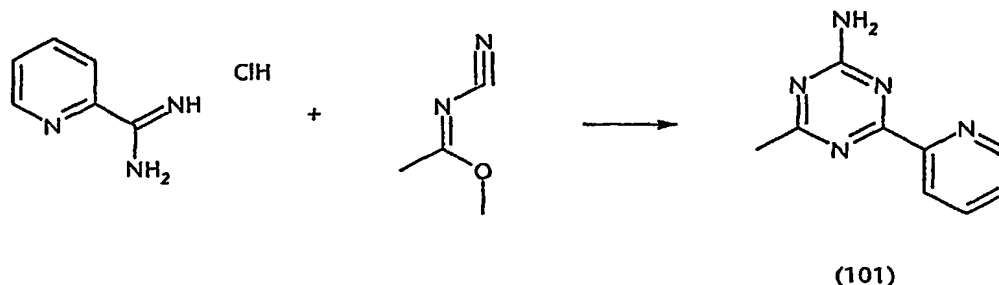
genüber planktonischen Zellen zeigen, kann gegenüber Mikroorganismen, die in Biofilmen organisiert sind, stark reduziert sein, z.B. auf Grund ungenügender Penetration des Wirkstoffs in die Biomatrix.

Dies betrifft in der vorliegenden Erfindung ganz bevorzugt Biofilme auf Zahnoberflächen und Mundschleimhäuten des Menschen, die durch die sie bildenden Mikroorganismen bzw. deren Stoffwechselprodukte massgeblich an der Entstehung von degenerativen Erkrankungen im Mundraum wie z.B. Karies oder Parodontose beteiligt sind.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, schränken diese aber nicht ein.

Beispiel 1: Darstellung von 2-Amino-4-methyl-6-pyrid-2-yl-1,3,5-triazin:

Reaktionsschema:



Zur Lösung von 50.0g (0.32mol) Pyrid-2-ylamidin Hydrochlorid in 240ml Methanol wird bei Raumtemperatur die Lösung von 17.0g (0.32mol) Natriummethylat in 60ml Methanol getropft. Nach 20min Rühren wird filtriert und die Lösung anschließend unter Rühren zu 31.4g (0.32mol) Methyl-N-cyanoethanimidat getropft. Nach 2h Rühren bei Raumtemperatur wird auf 0°C gekühlt und der Niederschlag anschließend abfiltriert.

Die Verbindung der Formel (101) wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

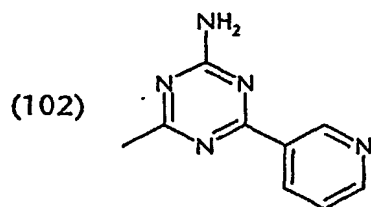
Ausbeute: 30.0g (50% d.Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.35-8.75(m,4H,arom.-H), 6.00(s,2H,NH<sub>2</sub>), 2.50(s,3H,CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.8/171.0/167.7(C-Triazin), 153.9/150.4/137.7/126.4/124.6(C-Pyridin), 26.0(CH<sub>3</sub>)

m/z = 187 (GC/MS)

Die Darstellung des homologen 3-Pyridyl-Derivats der Formel



erfolgt analog.

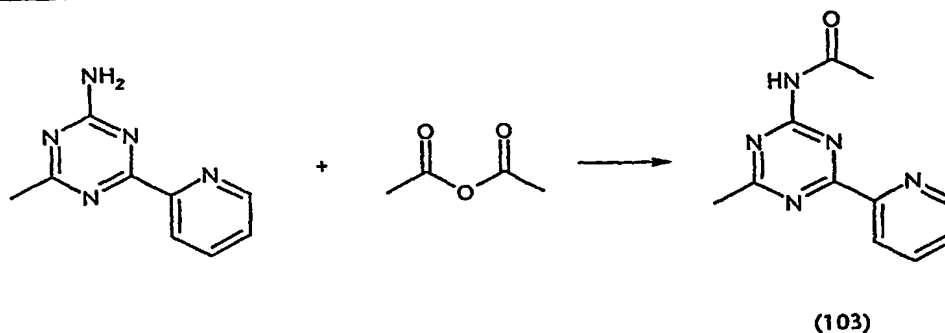
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 8.20-9.50 (m,4H,arom.-H), 8.15 (s,2H,NH<sub>2</sub>), 2.45 (s,3H,CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 174.8/166.0/165.2(C-Triazin), 145.3/144.1/142.3/133.8/127.6(C-Pyridin), 24.5(CH<sub>3</sub>)

m/z = 187 (GC/MS)

Beispiel 2: Herstellung von 2-Acetylamino-4-methyl-6-pyrid-2-yl-1,3,5-triazin:

Reaktionsschema



1.9g (10mmol) der Formel (102) aus Beispiel 1 werden in 5ml Acetanhydrid 12h bei 100°C gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die Verbindung der Formel (103) wird quantitativ und mit für die Folgeumsetzung ausreichender Reinheit erhalten (>95% GC).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.41-8.81 (m, 4H, arom.-H), 8.42 (s, 1H, NH), 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
13C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 179.4/171.6/171.4/164.1 (C-Triazin/CO),  
153.0/150.7/137.7/127.0/125.0 (C-Pyridin), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>)

Analog werden die folgenden N-Acylamino-triazine erhalten (Tabelle 1):

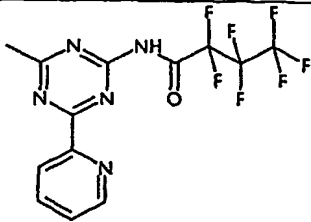
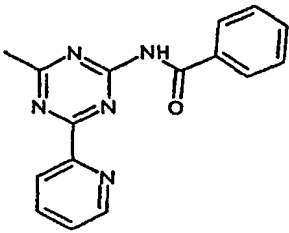
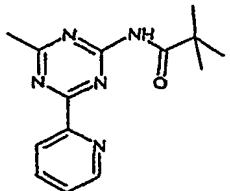
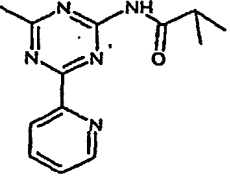
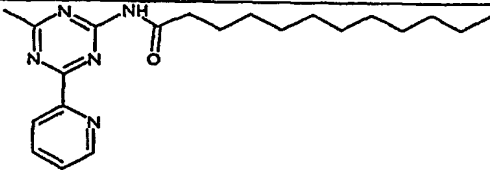
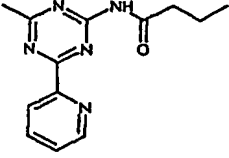
Tabelle 1:			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(104)		GC-MS	47
(105)		GC-MS	73
(106)		GC-MS	70
(107)		GC-MS	82
(108)		GC-MS	58
(109)		GC-MS	81



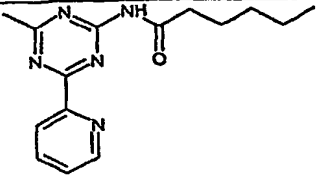
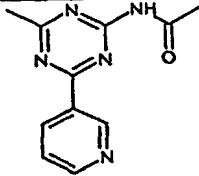
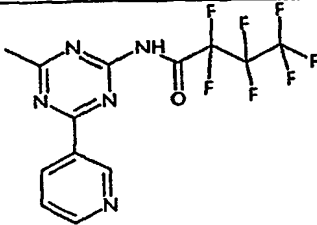
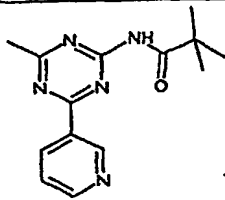
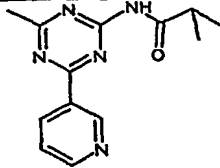
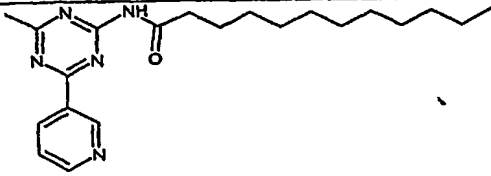
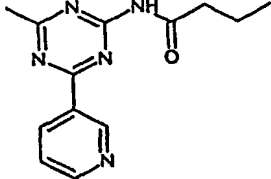
Tabelle 1:			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(110)		GC-MS	70
(111)		GC-MS	80
(112)		GC-MS/LC-MS	30
(113)		GC-MS	89
(114)		GC-MS	92
(115)		GC-MS	20
(116)		GC-MS	59

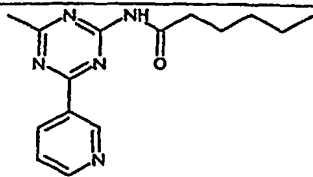
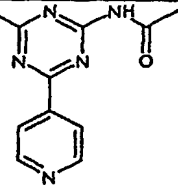
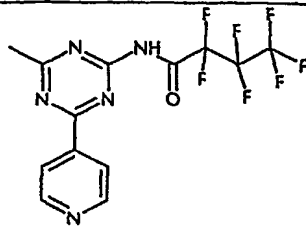
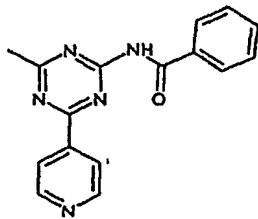
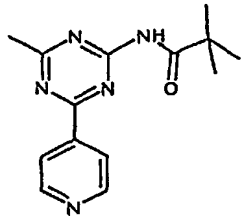
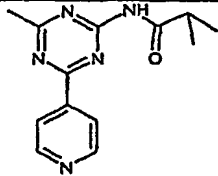
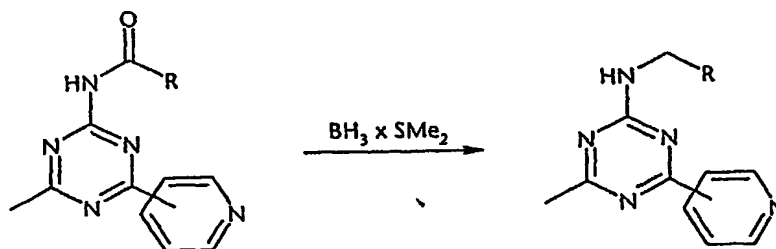
Tabelle 1:			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(117)		GC-MS	70
(118)		GC-MS	90
(119)		GC-MS	72
(120)		GC-MS	87
(121)		GC-MS	97
(122)		GC-MS	79

Tabelle 1:			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(123)		GC-MS	42
(124)		GC-MS	90
(125)		GC-MS	86
(126)		GC-MS	35

Beispiel 3: Allgemeine Darstellung von 2-Alkylamino-4-methyl-6-pyridyl-1,3,5-triazinen



1mmol des Acylamino-triazins in 1ml Toluol wird bei 0°C mit der stöchiometrischen Menge einer 2m Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Toluol versetzt und anschließend 4h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit einer 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung behandelt, getrocknet und eingedampft. Die Identität der Reaktionsprodukte wird durch GC/MS oder LC/MS bestätigt, die Verbindungen werden ohne

weitere Reinigung zum Screening gegen Mikroorganismen eingesetzt. Auf diese Art und Weise werden folgende Verbindungen erhalten:

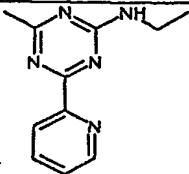
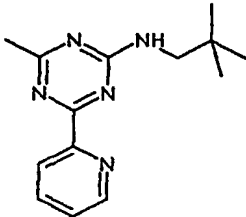
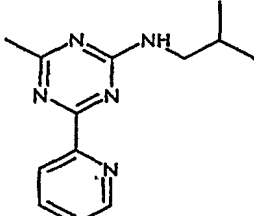
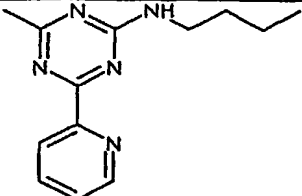
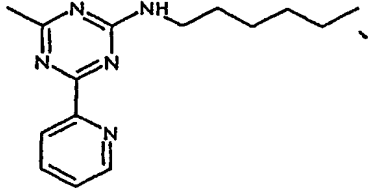
<u>Tabelle 2</u>			
<u>Verbindung der Formel</u>	<u>Struktur</u>	<u>Analysenmethode</u>	<u>Reinheit [% FID]</u>
(127)		GC-MS	69
(128)		GC-MS	30
(129)		GC-MS	66
(130)		GC-MS	90
(131)		GC-MS	60

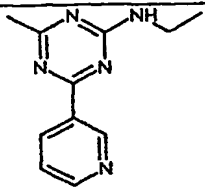
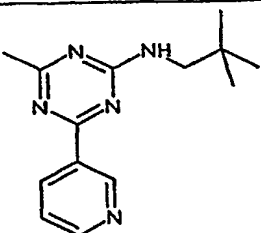
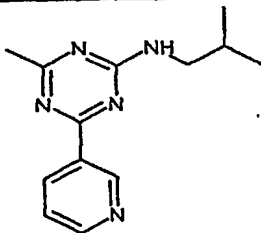
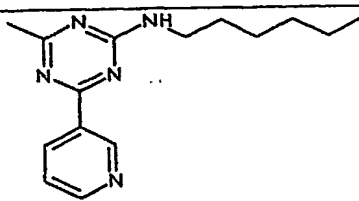
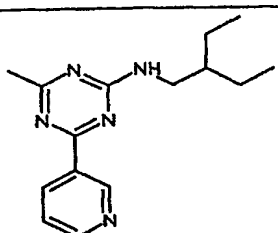
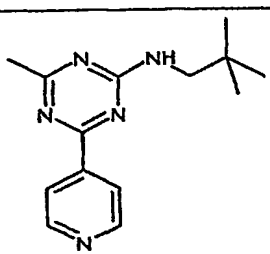
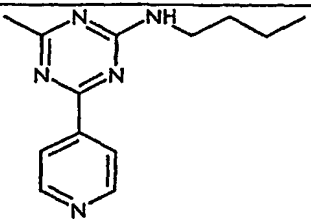
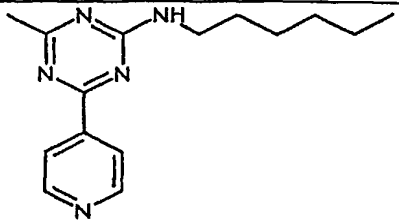
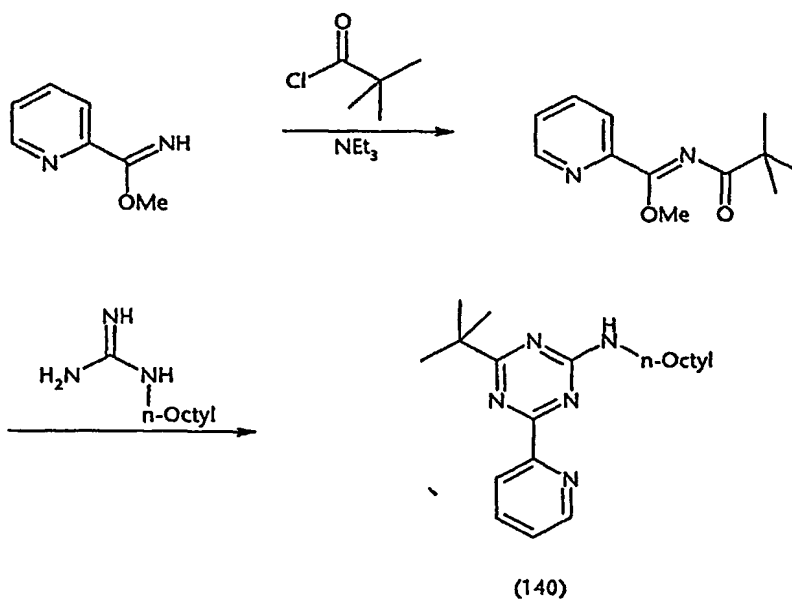
Tabelle 2			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(132)		GC-MS	100
(133)		GC-MS	100
(134)		GC-MS	100
(135)		GC-MS	40
(136)		GC-MS	30
(137)		GC-MS	92

Tabelle 2			
Verbindung der Formel	Struktur	Analysenmethode	Reinheit [% FID]
(138)		GC-MS	35
(139)		GC-MS	57

Beispiel 4: Darstellung von 2-tert.-Butyl-4-n-octylamino-6-pyrid-2-yl-1,3,5,-triazin (Verbindung der Formel (140))



2.66g (19.5mmol) 2-Pyridylimidomethylester und 2.17g (21.5mmol)  $\text{NEt}_3$  in 30ml Toluol werden bei 0°C langsam mit 2.60g (21.5mmol) Pivaloylchlorid in 10ml Toluol versetzt. Nach 24h Rühren bei Raumtemperatur wird filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rück-

stand wird in 10ml tert.-Butanol aufgenommen und anschließend mit einer Lösung von 6.61g (30mmol) n-Octylguanidin in 20ml tert.-Butanol versetzt.

Nach 24h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und die Verbindung der Formel (140) durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Hexan 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 5.1g (77% d.Th.)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.33-8.73 (m, 4H, arom.-H), 5.79 (s, 1H, NH), 1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20-1.33 (m, 21H,  $\text{CH}_2/\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.81 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 186.3/169.7/166.8 (C-Triazin), 154.7/150.2/137.3/125.9/124.7 (C-Pyridyl), 39.7/29.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0-41.3 ( $\text{CH}_2$ )

$m/z = 341$

Beispiel 5: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Agarinkorporationstest (MHK-Test)

Medium: Casein-Sojamehlpepton Agar (Merck)  
\*Sabouraud 4% Glucose-Agar (Merck)

Verdünnungsmedium: sterile 0.85% NaCl-Lösung

Testkeime: Staphylococcus aureus ATCC 9144  
Escherichia coli NCTC 8196  
Pseudomonas aeruginosa CIP A-22  
Candida albicans ATCC 10231  
\*Aspergillus niger ATCC 6275

Inkubation: 24 Stunden bei 37°C  
\*3 Tage bei 28°C

Testlösung: Von allen Testsubstanzen werden 1%ige Stammlösungen in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt und in Verdünnungsreihen auf Endkonzentrationen von 1000ppm bis 10ppm verdünnt.

**Testprinzip:** 0,3 ml der jeweiligen Verdünnungsstufe werden mit 15 ml noch flüssigem Nährmedium gemischt. Nach Erstarren des Nährbodens werden von den Teststämmen punktweise je 10µl einer geeigneten Keimverdünnung in 0.85% NaCl-Lösung auf das Agarmedium aufgetragen:

Staphylococcus aureus ATCC 6538	1:100-Verdünnung
Escherichia coli NCTC 8196	1:1000-Verdünnung
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	1:1000-Verdünnung
Candida albicans ATCC 10'231	1:10-Verdünnung
Aspergillus niger ATCC 6275	1:10-Verdünnung

Die Platten werden während 24 Stunden bei 37°C bebrütet ( A. niger 3 Tage bei 28°C) und anschliessend die höchste Verdünnung (niedrigste Konzentration) der Testsubstanz bestimmt, bei der gerade kein Wachstum mehr beobachtet wurde (entspricht MHK).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

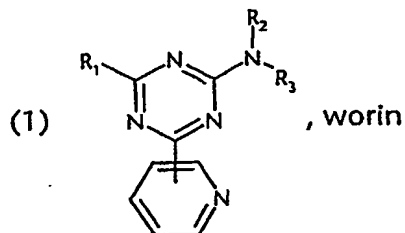
<u>Tabelle 3: MHK in [ppm]</u>	
	<u>Verbindung der Formel (140)</u>
Staphylococcus aureus ATCC 6538	0,94
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	120
Corynebacterium xerosis ATCC 373	0,94
C. minutissimum ATCC 23348	0,94
Propionibacterium acnes ATCC 6919	0,94
Escherichia coli ATCC 10536	60
Escherichia coli NCTC 8196	60
Proteus vulgaris ATCC 6896	> 120
Klebsiella pneumoniae ATCC 4352	120
Salmonella choleraesuis ATCC 9184	120
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442	> 120
Candida albicans ATCC 10231	> 120
Aspergillus niger ATCC 6275	> 120



<u>Tabelle 4: MHK in [ppm]</u>	
<u>Verbindung der Formel</u>	<u>Staphylococcus aureus ATCC 6538</u>
(123)	8
(131)	30
(135)	60

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; oder C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkylcarbonyl;

C<sub>3</sub>-C -Cycloalkylcarbonyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkylcarbonyl; oder Phenylcarbonyl;

bedeuten.

### 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C -Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; und

R<sub>3</sub> C -C<sub>2</sub> -Alkyl C<sub>2</sub>-C -Alkyl; C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkylcarbonyl;

C<sub>3</sub>-C -Cycloalkylcarbonyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkylcarbonyl;

bedeuten.

### 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

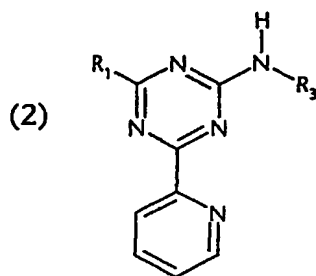
R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C -Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; und

R<sub>3</sub> C<sub>2</sub>-C -Alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Perfluoralkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylcarbonyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Perfluoralkylcarbonyl;

bedeuten.

### 4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entsprechen, worin

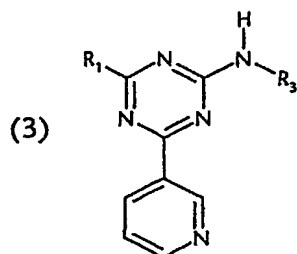
$R_1$   $C_1$ -C -Alkyl; und

$R_3$   $C$  - $C_2$  -Alkyl  $C_2$ -C -Alkyl;  $C_3$ -C -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_2$  -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_2$  -Alkylcarbonyl;

$C_3$ -C -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_2$  -Perfluoralkylcarbonyl;

bedeuten.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



entsprechen, worin

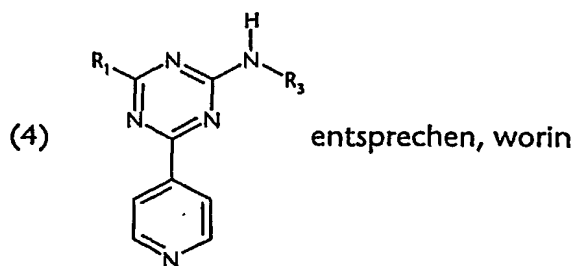
$R_1$   $C_1$ -C -Alkyl; und

$R_3$   $C$  - $C_2$  -Alkyl  $C_2$ -C -Alkyl?;  $C_3$ -C -Cycloalkyl;  $C_1$ - $C_2$  -Perfluoralkyl;  $C_1$ - $C_2$  -Alkylcarbonyl;

$C_3$ -C -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1$ - $C_2$  -Perfluoralkylcarbonyl;

bedeuten.

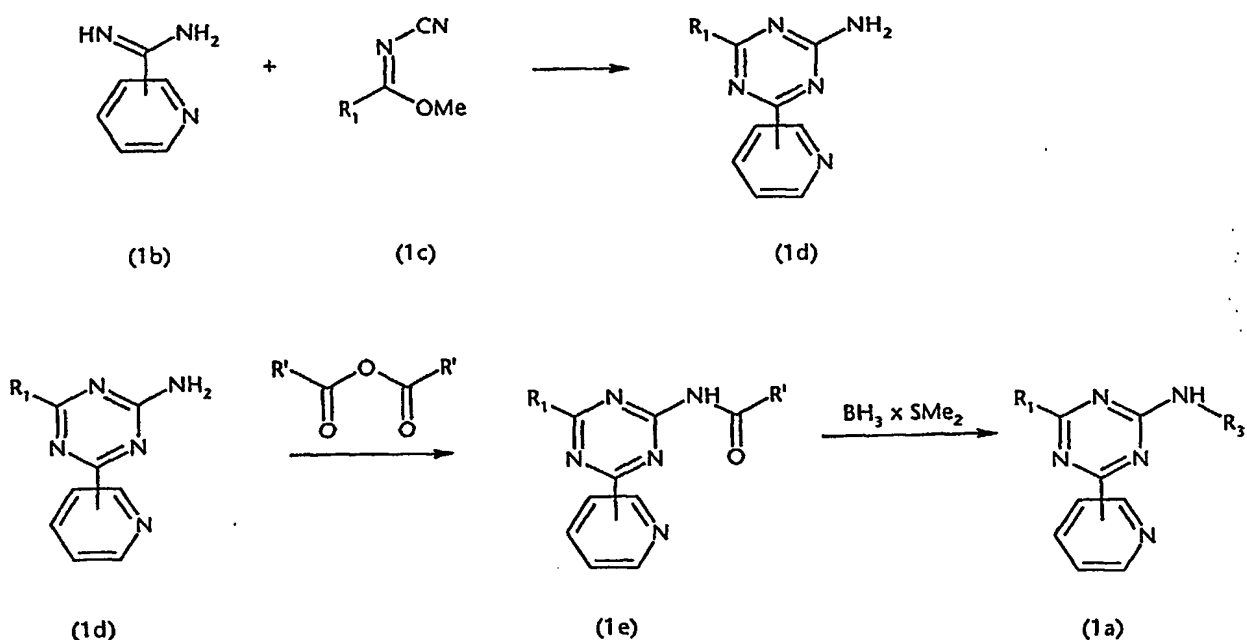
6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



$R_1$   $C_1$ -C -Alkyl; und

$R_3$   $C_1-C_2$ -Alkyl;  $C_2-C_2$ -Alkyl;  $C_3-C$ -Cycloalkyl;  $C_1-C_2$ -Perfluoralkyl;  $C_1-C_2$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3-C$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1-C_2$ -Perfluoralkylcarbonyl;  
 bedeuten.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1a) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Amidine der Formel (1b) mit Cyanoimidaten der Formel (1c) zu Aminotriazinen der Formel (1d) kondensiert, diese acyliert und die erhaltenen N-Acylamino-triazine der Formel (1e) sodann zu Verbindungen der Formel (1a) reduziert nach folgendem Schema:

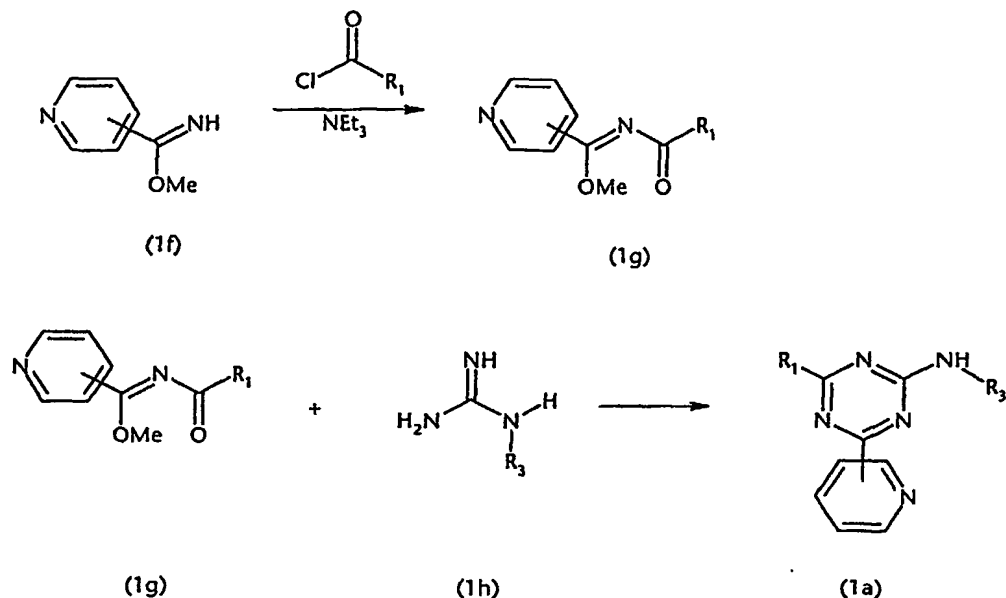


worin

$R_1$   $C_1-C_2$ -Alkyl;  $C_3-C$ -Cycloalkyl; oder  $C_1-C_2$ -Perfluoralkyl;  
 $R_3$  Wasserstoff;  $C_1-C_2$ -Alkyl;  $C_3-C$ -Cycloalkyl;  $C_1-C_2$ -Perfluoralkyl;  $C_1-C_2$ -Alkylcarbonyl;  
 $C_3-C$ -Cycloalkylcarbonyl; oder  $C_1-C_2$ -Perfluoralkylcarbonyl; oder Phenylcarbonyl; und  
 $R'$   $C_1-C$ -Alkyl;  
 bedeuten.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1a) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Pyridyliminoester der Formel (1f) acyliert und die resultierenden N-Acyl-iminoester der Formel (1g) mit einfach oder zweifach substituierten Guanidinen oder

deren Salzen in einem inerten Lösungsmittel zu den Pyridyl-triazinen der Formel (1a) umgesetzt werden nach folgendem Schema:



worin

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Anspruch a angegebene Bedeutung haben.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel (1) nach Anspruch 1 zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (1) zur antimikrobiellen Behandlung, Desodorierung und Desinfektion der Haut, Mund- u.a. Schleimhäute, Zahnoberflächen und Haare verwendet werden.

11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (1) zur Desinfektion und Desodorierung verwendet wird.

12. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 zur Behandlung von textilen Fasermaterialien.

13. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 zur Konservierung.

14. Verwendung der Verbindung der Formel (1) in Wasch- und Reinigungsformulierungen.

15. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder.

16. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von technischen Produkten, insbesondere Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

17. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 als Biozid in technischen Prozessen, insbesondere bei der Papierbehandlung.

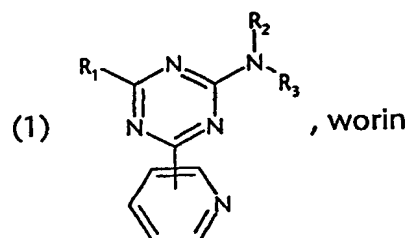
18. Verwendung der Verbindung der Formel (1) nach Anspruch 9 zur Penetration und Entfernung von Biofilmen sowie zur Verhinderung der Anhaftung und Ausbildung von Biofilmen auf Zahnoberflächen und Mundschleimhäuten des Menschen.

19. Körperpflegemittel, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der gemäss Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

20. Orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der gemäss Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel (1) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

## Zusammenfassung

Beschrieben werden Triazin-Derivate der Formel



R<sub>1</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; oder C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkyl; C<sub>3</sub>-C -Cycloalkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Alkylcarbonyl;  
C<sub>3</sub>-C -Cycloalkylcarbonyl; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> -Perfluoralkylcarbonyl; oder Phenylcarbonyl;

bedeuten.

Die Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Ebenso eignen sie sich zur Behandlung bzw. Vorbeugung von Biofilmen auf Zahnoberflächen und Mundschleimhäuten des Menschen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**